Über den Einfluß der Antihistaminika auf die Wirkung hyaluronidasehemmender Substanzen

von

GERTRAUD AHLHEIM

1961

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Über den Einfluß der Antihistaminika auf die Wirkung hyaluronidasehemmender Substanzen

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gertraud Ahlheim
aus
Heidelberg
1960

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz
Dekan: Professor Dr. H. ~~Schwiegk~~ Lyer
Tag der mündlichen Prüfung:

27. Juni 1961

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Meinen Eltern

Hermann Ahlheim +

Loni Vogt

Dr. jur. Josef Vogt

Inhaltsverzeichnis

Problematik

M a t h i e s und Mitarbeiter[1-11] haben in früheren Arbeiten die Wirkungsweise hyaluronidasehemmender Substanzen am Beispiel der Salicylate, des Phenylbutazons, des Oestronsulfates, der Cortisonderivate und der Moorbäder näher aufzuklären versucht. Mit der auch in dieser vorgelegten Arbeit angewandten Methodik wurde festgestellt, daß der hyaluronidasehemmende Effekt bei adrenalektomierten Ratten ausbleibt, bei hypophysektomierten Tieren jedoch erhalten ist. Es war demnach anzunehmen, daß die Nebenniere für das Zustandekommen der Hemmung der Hyaluronidaseaktivität in vivo erforderlich ist. D o m e n j o z[12], M a t h i e s[7] und J u n g[13] haben nachgewiesen, daß der Ascorbinsäuredepletionseffekt, der nach S a y e r s und S a y e r s[14] als Ausdruck der Aktivierung der Nebennierenrinde zu werten ist, unter den untersuchten hyaluronidasehemmenden Substanzen, natürlich mit Ausnahme des Cortisons, bei intakten Ratten deutlich ist, bei hypophysektomierten Tieren aber ausbleibt. Damit ist bewiesen, daß die geprüften hyaluronidasehemmenden Stoffe zu einer Aktivierung der Nebennierenrinde führen. Diese Nebennierenrindenstimulierung bleibt jedoch bei hypophysektomierten Tieren aus, obwohl gleichzeitig der hyaluronidasehemmende Effekt erhalten bleibt. Die zuvor vorhandene Nebennierenrindenstimulierung durch hyaluronidasehemmende Substanzen kann damit nicht für deren hyaluronidasehemmenden Effekt verantwortlich gemacht werden, obwohl andererseits die Anwesenheit der Nebenniere eine Voraussetzung dafür zu sein scheint. Es wurde deshalb eine über das Nebennierenmark laufende Wirkung angenommen. Diese Feststellung wurde durch Arbeiten von M a t h i e s[10,15] und S c h e u f e l e[16] gestützt, nach denen die Nebennierenmarkkatecholamine Adrenalin und Noradrenalin nicht nur wie M a t h i e s und Mitarbeiter[17] sowie S c h m i d t[18] feststellten, bei intakten Tieren, sondern auch bei adrenalektomierten Ratten eine Hyaluronidasehemmung erzielen lassen. Nach Untersuchungen von S c h l i e r f[19]

sowie M a t h i e s[10,15] und S c h e u f e l e[16] tritt der hyaluronidasehemmende Effekt nicht während der primären an der Pupillenweite registrierbaren Katecholaminwirkung auf, sondern wird erst dann sichtbar, wenn das durch die Katecholamininjektion erhöhte Katecholaminspiegelniveau wieder auf niedrigere Werte absinkt. Es war demnach anzunehmen, daß bei Absinken des Blutkatecholaminspiegels ein Reaktionsablauf in Gang gesetzt wird, der letztlich die Hyaluronidasehemmung bewirkt. Es wurden deshalb von M a x e i n[20] sowie H ö l a n d[21] und K o n t i s[22] körpereigene Stoffe hinsichtlich ihrer nach P a n t l i t s c h k o und K a i s e r[23] bereits bekannten hyaluronidasehemmenden Wirkung untersucht. Heparin sowie Histamin führten bei intravenöser Injektion zu einer hyaluronidasehemmenden Wirkung, die mit Protaminsulfat bzw. Avil als Antihistaminicum zu blockieren waren. Da nach Arbeiten von M a t h i e s und Mitarbeiter[24] auch die hyaluronidasehemmende Wirkung sowohl des Adrenalins als auch der oben genannten hyaluronidasehemmenden Stoffe durch Protaminsulfat zu blockieren ist, erscheint eine Mitwirkung des Heparins im Wirkungsablauf der Hyaluronidasehemmung im Anschluß an eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark möglich. Noch nicht geklärt ist eine Beteiligung des Histamins in dem hier vorliegenden Geschehen. Nach Versuchen von K o n t i s[22] wird die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins durch das Antihistaminicum Avil weitgehend aufgehoben. In der vorgelegten Arbeit sollte untersucht werden, ob auch die Wirkung der bekannten hyaluronidasehemmend wirksamen Therapeutika durch dieses Antihistaminicum zu blockieren ist. Als Versuchszeiten wurden die Zeitpunkte der Bestimmung nach Applikation der zu untersuchenden Stoffe zugrunde gelegt, zu denen die stärkste Hemmung der Hyaluronidaseaktivität der betreffenden Substanzen ohne vorherige Avil-Gabe gemessen wurde. So hat H a r m a n n[25] 60 Minuten bzw. 90 Minuten nach subkutaner Applikation von 20 mg Phenylbutazon/100 g Tier eine Hyaluronidasehemmung von 64,9% bzw. 31,2% gefunden. S c h l i e r f[19] stellte 80 Minuten bzw. 120 Minuten nach 2,5 mg Prednisolon/100 g Tier i.v. eine Hemmung von 46,2% bzw. 39,9% fest. 30 Minuten bzw. 50 Minuten nach 50 mg Natriumsalicylat/100 g Tier subkutan fand S c h m i d t[18] eine hyaluronidasehemmende Wirkung von 32,9% bzw. 35,4%. Nach G l ü c k[4] beträgt die Hyaluronidasehemmung 20 Minuten bzw. 50 Minuten nach subkutaner Applikation von 50 γ Oestronsulfat/100 g Tier 43,1%

bzw. 62,6%. 90 Minuten bzw. 150 Minuten nach Ende eines 30 Minuten dauernden Bades in einer Suspension des Bad-Reichenhaller Moorvorkommens in der Verdünnung 1:500 bei 37°C betrug das Ausmaß der Hyaluronidasehemmung 33,3% bzw. 55,0% (M a t h i e s und v. W e r t h e r [8]).

Eigene Versuche

Methodik

Es wurden durchweg weiße männliche Ratten im Gewicht von 150 bis 200 g verwendet. Bei allen Versuchsreihen wurden die Tiere mit Evipan-Natrium (30 mg/100 g Ratte) narkotisiert.

Die Hyaluronidasehemmung wurde durch einen auf dem Spreading-Effekt beruhenden Farbstoff-Hyaluronidase-Quaddeltest festgestellt. Es wurde vor und zu verschiedenen Zeiten nach subkutaner Applikation der zu prüfenden Substanz je eine Quaddel mit 0,1 ccm einer 0,6%oigen Evansbluelösung und eine solche mit 0,1 ccm Farbstoff+ Hyaluronidase gesetzt. Hierzu wurde eine Trockenampulle Hyaluronidase mit 150 IE in 2 ccm der oben angegebenen, verdünnten Evansbluelösung gelöst, so daß in 0,1 ccm jeweils 7,5 IE Hyaluronidase injiziert wurden. Die Quaddeln wurden streng intrakutan mit einer sehr feinen Kanüle in die mit Pilca schonend enthaarte Bauchhaut der Tiere gesetzt. Die Diffusionsgeschwindigkeit des Farbstoffs wurde 10 Minuten nach der Quaddelinjektion an der erreichten Ausbreitung gemessen. Die Konturen wurden auf einen durchsichtigen Zelluloidstreifen übertragen und dann planimetrisch ausgemessen. Nach M a d i n a v e i t i a [26] geht die Ausbreitung in 2 Phasen vor sich, bei welchen nur die erste, innerhalb 10 Minuten ablaufende Reaktion sicher ein Effekt der Hyaluronidase ist.

1. Versuchsreihe

Bei den Versuchen wurde den Tieren 20 mg Phenylbutazon/100 g Tier, nachdem 30 Minuten zuvor Avil (5 mg/100 g Tier) subkutan gegeben wurde, subkutan injiziert. Die Hyaluronidasehemmung wurde nach der oben angegebenen Methode nach 60 und 90 Minuten nach der Injektion bestimmt. Die Versuchsergebnisse finden sich in Tabelle 1.

2. Versuchsreihe

In dieser Versuchsreihe wurde den Ratten, wiederum 30 Minuten nach Gabe von 5 mg Avil/100 g Tier, 2,5 mg/100 g Tier Prednisolon

(Soludecortin H) injiziert. Beide Medikamente wurden subkutan gegeben. Die Hyaluronidasehemmung wurde 80 und 120 Minuten nach der Injektion ermittelt. Die Versuchsergebnisse finden sich in Tabelle 2.

3. Versuchsreihe

In den Versuchen dieser Reihe wurde 30 Minuten nach s.c. Applikation von Avil (5 mg/100 g Tier) 50mg/100 g Tier Natriumsalicylat subkutan gegeben und nach 30 und 50 Minuten die Hyaluronidasehemmung bestimmt. Die Versuchsergebnisse finden sich in Tabelle 3.

4. Versuchsreihe

In diesen Versuchen wurde den Tieren 50γ/100 g Tier Oestronsulfat subkutan injiziert, nachdem 30 Minuten zuvor 5 mg Avil/100 g Tier subkutan appliziert wurde. Die Hyaluronidasehemmung wurde nach 20 und 50 Minuten nach der Injektion ermittelt. Die Ergebnisse dieser Versuche finden sich in Tabelle 4.

5. Versuchsreihe

In dieser Versuchsreihe wurden die Tiere, nachdem ihnen 30 Minuten zuvor Avil (5 mg/100 g Tier) subkutan appliziert wurde, 30 Minuten lang in Bad Reichenhaller Moor in der Verdünnung von 1:500 bei 37°C gebadet. Die Hyaluronidasehemmung wurde 90 und 150 Minuten nach dem Moorbad ermittelt. Die Versuchsergebnisse finden sich in Tabelle 5.

Berechnung der prozentualen Hemmung

Zur Berechnung der prozentualen Hemmung wurde angenommen, daß die Ausbreitung der reinen Farbstoffquaddel vor der Applikation des zu untersuchenden Stoffes einer 100%igen Hemmung (eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel mit vollständig gehemmter Hyaluronidaseaktivität hätte die gleiche Größe), und die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor der Injektion einer 0%igen Hemmung entspricht. Unter Zugrundelegung dieser beiden Festpunkte wurde aus der Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel nach Injektion der zu untersuchenden Stoffe die prozentuale Hemmung errechnet. Die Farbstoffquaddel nach Applikation der verschiedenen Stoffe diente lediglich der statistischen Feststellung, ob die Stoffe auch auf die Farbstoffquaddel ohne Hyaluronidasebeigabe einen Einfluß ausüben.

Tier Nr.	Tier-gewicht in g	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
		vor mm^2	60'nach mm^2	90'nach mm^2	vor mm^2	60'nach mm^2	90'nach mm^2
1	155	122	125	126	210	212	215
2	155	125	127	128	203	205	206
3	165	119	122	124	195	201	200
4	170	123	126	127	215	214	216
5	160	120	121	123	204	205	207

T a b e l l e 1

(Versuchsreihe 1. 5 mg Avil/100 g Ratte; 30' danach 20 mg/100 g Ratte Phenylbutazon)

Tier Nr.	Tier-gewicht in g	Farbstoff-Quaddel vor mm²	80'nach mm²	120'nach mm²	Farbstoff+Hyase-Quaddel vor mm²	80'nach mm²	120'nach mm²
1	190	130	132	131	214	216	216
2	200	111	112	115	192	196	198
3	205	122	124	127	231	232	233
4	200	132	133	132	224	226	227
5	185	121	124	126	198	203	205

T a b e l l e 2

(Versuchsreihe 2. 5 mg Avil/100 g Ratte; 30' danach 2,5 mg/100 g Ratte Prednisolon)

Tier Nr.	Tier-gewicht in g	Farbstoff-Quaddel vor mm2	Farbstoff-Quaddel 30'nach mm2	Farbstoff-Quaddel 50'nach mm2	Farbstoff+Hyase-Quaddel vor mm2	Farbstoff+Hyase-Quaddel 30'nach mm2	Farbstoff+Hyase-Quaddel 50'nach mm2
1	140	135	136	136	210	212	213
2	160	126	128	130	198	201	203
3	165	108	111	113	215	218	220
4	160	118	121	121	217	220	219
5	155	121	120	121	221	223	224

T a b e l l e 3

(Versuchsreihe 3. 5 mg Avil/100 g Ratte; 30' danach 50 mg Natriumsalicylat/100 g Ratte)

Tier Nr.	Tier-gewicht in g	Farbstoff-Quaddel vor mm²	Farbstoff-Quaddel 20'nach mm²	Farbstoff-Quaddel 50'nach mm²	Farbstoff+Hyase-Quaddel vor mm²	Farbstoff+Hyase-Quaddel 20'nach mm²	Farbstoff+Hyase-Quaddel 50'nach mm²
1	175	123	125	124	220	222	223
2	175	138	137	137	215	217	219
3	165	128	130	132	206	210	210
4	200	135	134	136	213	214	215
5	170	118	123	122	225	224	226

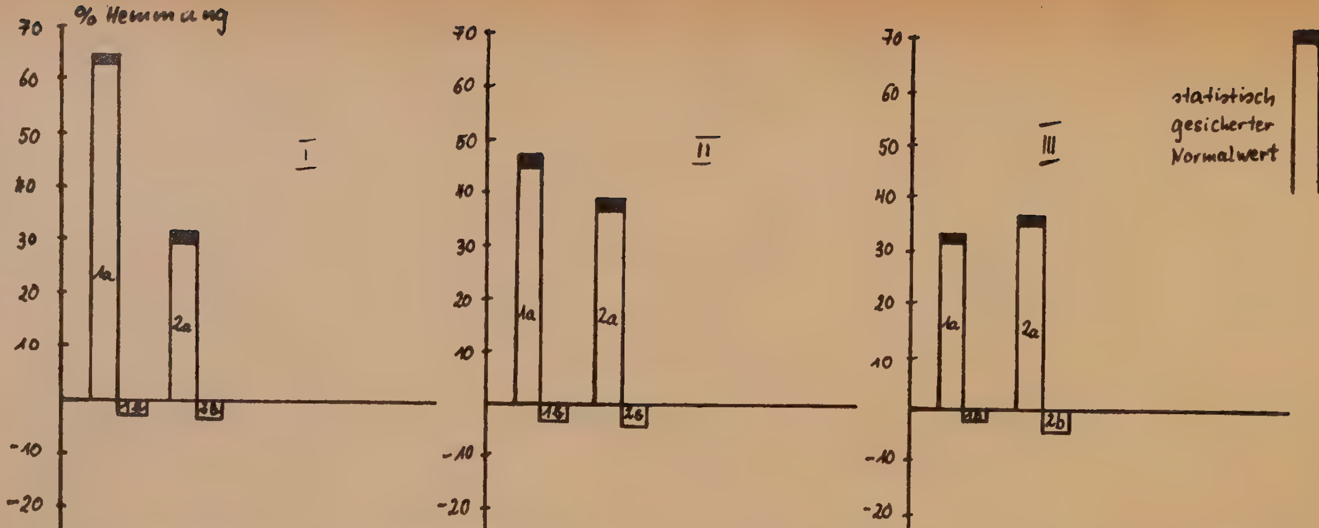
T a b e l l e 4

(Versuchsreihe 4. 5 mg Avil/100 g Ratte; 30' danach 50 γ Oestronsulfat/100 g Ratte)

Tier Nr.	Tier-gewicht in g	Farbstoff-Quaddel vor mm2	90'nach mm2	150'nach mm2	Farbstoff+Hyase-Quaddel vor mm2	90'nach mm2	150'nach mm2
1	155	120	122	124	210	209	211
2	155	124	123	125	212	215	216
3	165	118	121	123	208	211	214
4	150	125	124	126	211	213	214
5	170	115	120	123	205	208	209
6	160	117	119	121	211	212	213

T a b e l l e 5

(Versuchsreihe 5. 5 mg Avil/100 g Ratte; 30' danach Bad in Reichenhaller Moor, 1:500 verdünnt, 30' Dauer bei 37°C)



I

1a) Wert 60' nach Phenylbutazon (80mg/100g Tier)

1b) Wert 60' nach Phenylbutazon, 30' vor diesem Avil (5mg/100g Tier)

2a) Wert 90' nach Phenylbutazon

2b) Wert 90' nach Phenylbutazon, 30' vor diesem Avil

II

1a) Wert 80' nach Prednisolon (2,5mg/100g Tier)

1b) Wert 80' nach Prednisolon, 30' vor diesem Avil (5mg / 100g Tier)

2a) Wert 120' nach Prednisolon

2b) Wert 120' nach Prednisolon, 30' vor diesem Avil.

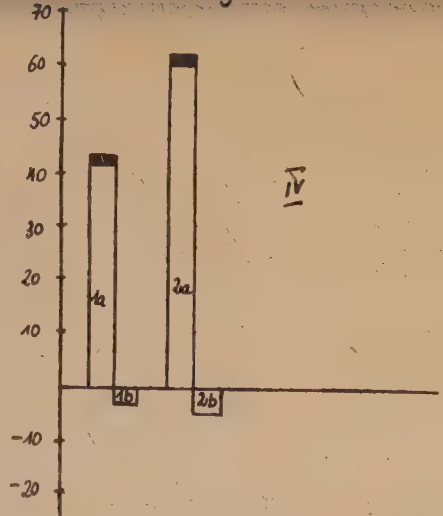
III

1a) Wert 30' nach Natriumsalizylat (50mg/100g Tier)

1b) Wert 30' nach Natriumsalizylat 30' vor diesem Avil (5mg/100g Tier)

2a) Wert 50' nach Natriumsalizylat

2b) Wert 50' nach Natriumsalizylat 30' vor diesem Avil.

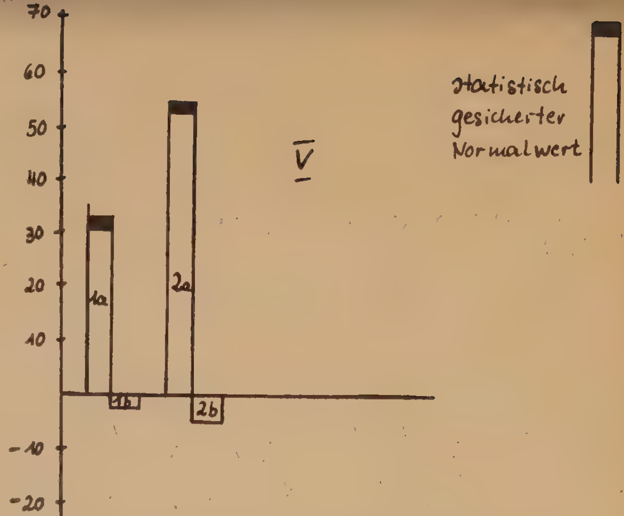


1a) Wert 20' nach Oestronsulfat (50γ/100g Tier)

1b) Wert 20' nach Oestronsulfat, 30' vor diesem Avil (5 mg / 100g Tier)

2a) Wert 50' nach Oestronsulfat

2b) Wert 50' nach Oestronsulfat, 30' vor diesem Avil.



1a) Wert 90' nach 30' langem Moorbad bei 37°C

1b) Wert 90' nach Moorbad, 30' vor diesem Avil (5 mg / 100g Tier)

2a) Wert 150' nach Moorbad

2b) Wert 150' nach Moorbad, 30' vor diesem Avil

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

1. Statistisches Modell

Bei der statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse war zunächst das Verhalten jedes einzelnen Quaddel-Typus (reine Farbstoff-Quaddel bzw. Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel) getrennt zu prüfen, und zwar mußte untersucht werden, ob die Diffusionsgeschwindigkeit dieser beiden Quaddel-Typen unter den Bedingungen des Versuches sich verändert.

Das statistische Modell, das zur Untersuchung dieser beiden Fragen verwandt wurde, war für beide Quaddel-Typen das gleiche.

Bei der Wahl des statistischen Modelles war zu berücksichtigen, daß die Größe der Quaddel eines bestimmten Typus, die an einem Tier gemessen wurde, von zwei wesentlichen Faktoren abhängt, nämlich dem Versuchstier und dem Zeitpunkt innerhalb des Versuches, zu dem die Quaddel gesetzt wurde. Wir legten dementsprechend der statistischen Auswertung ein lineares statistisches Modell zugrunde, wobei wir annahmen, daß die Veränderungen, die in der Diffusionsgeschwindigkeit eines Quaddel-Typus auftreten von dem jeweiligen Versuchstier unabhängig sind. Der Einfluß des einzelnen Versuchstieres kommt bei diesem Modell darin zum Ausdruck, daß die Diffusionsgeschwindigkeit des einzelnen Quaddel-Typus vor Beginn der Versuche eine individuelle physiologische Größe der einzelnen Versuchstiere ist. Dieses bedeutet, daß die Versuchstiere auf einem verschiedenen "Niveau" reagieren. Dagegen ist die Veränderung, die ein Quaddel-Typus im Verlaufe des Versuches erfährt, unabhängig von dem "Reaktions-Niveau" der einzelnen Tiere, also in gewissem Sinne eine physiologische Konstante.

Ein solches statistisches Modell, wie es soeben dargelegt wurde, kann selbstverständlich in der Realität nur näherungsweise erfüllt werden. Die Güte eines statistischen Modelles kann nur dadurch beurteilt werden, daß die Übereinstimmung zwischen denjenigen Werten, die auf Grund des Modelles zu erwarten sind und denjenigen Werten, die im Versuch tatsächlich beobachtet wurden, geprüft wird. Es ist dabei allerdings eine Ermessensfrage, bis zu welchem Grade man Abweichungen zwischen statistischem Modell und realem Sachverhalt noch tolerieren will oder nicht. Immerhin gibt es statistische Kautelen, mit deren Hilfe man prüfen kann, ob ein statistisches

Modell den realen Sachverhalt noch in sinnvoller Weise wiedergibt oder nicht. Bei den vorliegenden Versuchen läßt sich allerdings eine solche Prüfung nicht durchführen, da die Versuchsplanung die hierzu notwendige Gestalt nicht besitzt. Wir konnten allerdings in früheren Versuchen zeigen, daß das von uns gewählte Modell sowohl in statistischer als auch in praktischer Hinsicht den realen Sachverhalt in ausreichend guter Näherung wiedergibt. Die vorliegenden Versuche zeigen sogar, bei sachgemäßer Interpretation, daß zwischen den tatsächlich beobachteten Ergebnissen und denjenigen, die auf Grund des statistischen Modelles zu erwarten sind, praktisch überhaupt kein Unterschied besteht.

Aus dem gewählten statistischen Modell ergibt sich zwangsläufig die Methode der statistischen Auswertung, nämlich eine mehrfache Varianz-Analyse. Eine solche Varianz-Analyse liefert zunächst in Form der sogenannten "Rest-Varianz" ein Maß für die Übereinstimmung zwischen statistischem Modell und realem Sachverhalt. Interpretiert man die Abweichung zwischen Modell und realem Sachverhalt in üblicher Weise als Versuchsfehler, so stellt die Rest-Varianz einen statistischen Schätzwert für diese Versuchsfehler dar. Unter dem Begriff "Versuchsfehler" ist hierbei jedoch nicht nur ein reiner experimenteller Fehler zu verstehen, vielmehr bringt die Rest-Varianz auch zum Ausdruck, in welcher Weise zwischen den Tieren eine biologische Variabilität hinsichtlich ihrer Reaktion auf den experimentellen Eingriff besteht. Insofern ist der Versuchsfehler bzw. seine Schätzung, die Rest-Varianz, auch ein Maß der biologischen Variabilität unter den gegebenen Versuchsbedingungen. Zu prüfen war die Frage, ob zu den verschiedenen Zeitpunkten einer Versuchsreihe die Diffusionsgeschwindigkeit der einzelnen Quaddel-Typen verschieden ist. Dazu dient die Varianz-Komponente "Varianz zwischen den Zeiten" der Varianz-Analysen. Diese Varianz-Komponente ist ein statistisches Maß für die Abweichungen zwischen den Diffusionsgeschwindigkeiten zu den verschiedenen Zeitpunkten einer Versuchsreihe. Ist die "Varianz zwischen den Zeiten" statistisch gesichert wesentlich größer als die Rest-Varianz, d.h. der Versuchsfehler, so ergibt sich hieraus, daß die Änderungen in den Diffusionsgeschwindigkeiten nicht mehr als zufällig anzusehen sind. Ob dieses zutrifft, wurde mittels des Varianz-Quotienten-Tests (F-Test) geprüft, wozu der Varianz-

Quotient $F_{emp.}$ zwischen der "Varianz zwischen den Zeiten" und der "Rest-Varianz" errechnet wurde. Es kann nur dann als statistisch gesichert gelten, daß zwischen den Diffusionsgeschwindigkeiten zu verschiedenen Zeiten einer Versuchsreihe Unterschiede bestehen, wenn die Überschreitungswahrscheinlichkeit dieses Varianz-Quotienten $F_{emp.}$ in der zugehörigen F-Prüfverteilung nicht größer als 5% ist. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für diese Aussage entspricht der Wahrscheinlichkeit dieses Varianz-Quotienten.

Die in den Varianz-Analysen auftretende Varianz-Komponente "Varianz zwischen den Tieren" hat unmittelbar für die Fragestellung, die den Versuchen zugrunde liegt, keine Bedeutung. Sie sagt lediglich darüber etwas aus, ob zwischen den "Reaktionsniveaus" der einzelnen Versuchstiere statistisch gesicherte Unterschiede bestehen. Der dort angegebene Varianz-Quotient $F_{emp.}$ hat die gleiche Bedeutung wie sie oben für die "Varianz zwischen den Zeiten" erläutert wurde; besitzt dieser Varianz-Quotient in der zugehörigen F-Prüfverteilung eine Überschreitungswahrscheinlichkeit p, die kleiner als 5% ist, so kann als statistisch gesichert gelten, daß sich die einzelnen Versuchstiere hinsichtlich ihrer "Reaktions-Niveaus" unterscheiden. Sicherlich ist es von allgemeinem physiologischen Interesse zu sehen, daß solche Unterschiede tatsächlich vorliegen.

Die Fragestellung, die den Versuchen zugrunde lag und das vermutete Ergebnis legte es nahe, das Verhalten der beiden Quaddel-Typen miteinander zu vergleichen. Hierzu wurde eine gemeinsame Varianz-Analyse für die beiden Quaddel-Typen durchgeführt, der das gleiche statistische Modell zugrunde lag wie es oben erörtert wurde und außerdem noch die zusätzliche Annahme, daß der Unterschied in der Diffusionsgeschwindigkeit der beiden Quaddel-Typen eine von den Versuchstieren und von dem Zeitpunkt der Bestimmung unabhängige Größe sei. Auch bei dieser Varianz-Analyse stellt die Rest-Varianz eine Schätzung des Versuchsfehlers dar, d.h. sie mißt die Übereinstimmung zwischen dem statistischen Modell und dem im Experiment beobachteten realen Sachverhalt. Die Varianz-Komponente "Zwischen den Zeiten" und "Zwischen den Tieren" haben die gleiche Bedeutung wie oben; das gleiche gilt für den Varianz-Quotienten $F_{emp.}$. Die wesentliche Aussage dieser Varianz-Analyse ist in der Varianz-Komponente "Zeiten-Quaddeln" enthalten. Diese Varianz-Komponente drückt den Unterschied in dem Verhalten der beiden Quaddel-Typen

aus. Solange diese Varianz-Komponente statistisch nicht wesentlich größer ist als die Rest-Varianz, muß angenommen werden, daß sich die beiden Quaddel-Typen während des gesamten Versuches nur hinsichtlich ihres Niveaus, nicht jedoch hinsichtlich ihres Trends, d.h. hinsichtlich der Größe ihrer Veränderungen unterscheiden. Trifft die Annahme zu, die den gesamten Versuchen zugrunde liegt, so ist zu erwarten, daß sich die beiden Quaddel-Typen tatsächlich in dieser Weise verhalten. Die statistische Prüfung besteht wiederum im Vergleich der beiden Varianz-Komponenten mittels des F-Tests; es wird der Varianz-Quotient $F_{emp.}$ zwischen der Varianz-Komponente "Zeiten-Quaddeln" und der "Rest-Varianz" berechnet. (Dieses ist allerdings nur dann notwendig, wenn das Mittlere-Abstands-Quadrat MAQ der Varianz-Komponente "Zeiten-Quaddeln" größer ist als das MAQ, das zur "Rest-Varianz" gehört. Ist dieses nicht der Fall, so muß a priori angenommen werden, daß die Varianz-Komponente "Zeiten-Quaddeln" kleiner ist als die Rest-Varianz; eine Prüfung erübrigt sich somit in diesem Falle.)

Zur Beurteilung etwaiger statistisch gesicherter Veränderungen in der Diffusionsgeschwindigkeit eines Quaddel-Typus ist es notwendig, einen statistischen Schätzwert für diese Veränderungen zu ermitteln. Dieses geschieht in der Weise, daß zunächst für jeden Zeitpunkt t einer Versuchsreihe das arithmetische Mittel $\bar{x}_t$ aus sämtlichen Meßwerten errechnet wird, die zu diesem Zeitpunkt an dem betreffenden Quaddel-Typus beobachtet wurden. Ist dann $\bar{x}_v$ das arithmetische Mittel, das zu den Werten vor Beginn des Versuches gehört, so ist die Differenz $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ im statistischen Sinne ein Schätzwert für die Veränderung, welche der betreffende Quaddel-Typus zum Zeitpunkt t gegenüber seinem Wert vor Beginn des Versuches erfährt. Wie bereits oben dargelegt wurde, handelt es sich hierbei um die Schätzung derjenigen Veränderung eines Quaddel-Typus, die von dem individuellen Tier unabhängig ist. Die Abweichungen in den Veränderungen, die ein bestimmtes Versuchstier aufweist, gegenüber diesem "Erwartungswert" sind als Versuchsfehler (experimenteller Fehler + biologische Variabilität) anzusehen, sie kommen bei den Varianz-Analysen in der Größe der Rest-Varianzen zum Ausdruck. Hinsichtlich der Interpretation dieser Mittelwerts-Differenzen ist noch zu berücksichtigen, daß eine negative Differenz eine Verkleinerung (Hemmung) eine positive Differenz eine Vergrößerung des betreffenden Quaddel-Typus zu dem betreffenden Zeitpunkt gegenüber seinem Ausgangswert bedeutet.

Neben den Mittelwerten der zu einem Zeitpunkt einer Versuchsreihe beobachteten Werten spielt auch noch die Varianz s^2 zwischen diesen Werten eine bestimmte Rolle in der Beurteilung der Versuchsergebnisse. Die Varianz zwischen den Werten, die vor Beginn des eigentlichen Versuches bestimmt wurden, ist ebenfalls ein Ausdruck für die Unterschiede in den "Reaktions-Niveaus" der verschiedenen Versuchstiere. Wenn die Annahmen des statistischen Modelles zutreffen, d.h. wenn die Tiere auf verschiedene Niveaus jedoch sonst völlig gleichartig reagieren, müssen die zu verschiedenen Zeitpunkten gehörigen Varianzen s^2 untereinander homogen sein. Ob diese Folgerung aus dem statistischen Modell zutrifft, kann mittels des Bartlett-Tests geprüft werden, dessen Zweck es ist, die Homogenität mehrerer Stichproben-Varianzen zu prüfen. Es wird hierzu aus den Varianzen, die miteinander zu vergleichen sind, eine Prüfgröße $\chi^2_{emp.}$ errechnet, die in unserem Falle für jeden Quaddel-Typus wie Chi-Quadrat n = 2 Freiheitsgrade verteilt ist. Besitzt die errechnete Prüfgröße $\chi^2_{emp.}$ in dieser Prüfverteilung eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die größer als 5% ist, so darf angenommen werden, daß die Varianzen, die miteinander verglichen wurden, untereinander homogen sind.

2. Ergebnisse der statistischen Auswertung

Die Ergebnisse der Varianz-Analysen finden sich in den Tabellen 6-10. In den Schemata der Varianz-Analysen bedeuten

- SAQ: Summen-Abstands-Quadrat der betreffenden Varianz-Komponente;
- MAQ: Mittleres-Abstands-Quadrat der betreffenden Varianz-Komponente;
- $F_{emp.}$: Varianz-Quotient zwischen der betreffenden Varianz-Komponente und der Rest-Varianz;
- p: Überschreitungswahrscheinlichkeit, die dem Varianz-Quotienten $F_{emp.}$ in der zugehörigen F-Prüfverteilung höchstens zukommt (nur angegeben, wenn p nicht größer als 5% ist.)

Die Varianz-Anylsen für die reine Farbstoffquaddel zeigen für alle Versuchsreihen mit Ausnahme der Versuchreihe 4 (Oestronsulfat), daß die Diffusionsgeschwindigkeit der reinen Farbstoffquaddel nicht zu allen Zeitpunkten einer Versuchsreihe die gleiche ist. Die Irrtumswahrscheinlichkeit dieser Aussage ergibt sich aus der Überschreitungswahrscheinlichkeit p des zugehörigen Varianz-Quotienten $F_{emp.}$.

Die Varianz-Analysen der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel zeigen, daß bei allen Versuchsreihen die Diffusionsgeschwindigkeit dieses Quaddel-Typus nicht während einer gesamten Versuchsreihe konstant ist. Auch hier wird die Irrtumswahrscheinlichkeit dieser Aussage durch die Überschreitungswahrscheinlichkeit p des zugehörigen Varianz-Quotienten $F_{emp.}$ angegeben.

Bevor auf die Interpretation dieser Ergebnisse eingegangen wird, sei noch auf zwei andere Dinge hingewiesen. Zunächst findet sich am Fuße jeder Varianz-Analyse das Ergebnis des oben geschilderten Bartlett-Tests. Es zeigt sich, daß in jedem Falle angenommen werden darf, daß die zu den verschiedenen Zeitpunkten einer Versuchsreihe gehörigen Varianzen s^2 untereinander homogen sind. Die Werte dieser Varianzen sind in den Tabellen 11-15 angegeben, ebenso sind in diesen Tabellen die Mittelwerte $\bar{x}_t$ angegeben. In dem oben angegebenen Sinne bedeutet dieses, daß zumindest hinsichtlich dieser Folgerung das statistische Modell mit dem real beobachteten Sachverhalt übereinstimmt.

Weiter muß hervorgehoben werden, daß sich aus allen Varianz-Analysen ergibt, daß statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den "Reaktions-Niveaus" der einzelnen Versuchstiere bestehen. Würden diese Unterschiede nicht durch die Varianz-Analyse berücksichtigt werden, so würden sie sich in einer Vergrößerung des Versuchsfehlers bemerkbar machen; d.h. die Macht der statistischen Tests würde dadurch erheblich verringert werden. Als Versuchsfehler käme in diesem Falle das Mittel aus den Varianzen s^2 in Frage; ein Vergleich der Rest-Varianzen in den Tabellen 6-10 mit den Varianzen s^2 in den entsprechenden Tabellen 11-15 zeigt, daß in allen Fällen die Rest-Varianz erheblich kleiner ist als die Varianzen s^2. Dadurch erst wird es möglich, bereits kleine Unterschiede in der Diffusionsgeschwindigkeit der einzelnen Quaddel-Typen statistisch zu sichern. Selbstverständlich kommt dem Ergebnis über die Unterschiede in den "Reaktions-Niveaus" der einzelnen Versuchstiere sicherlich auch ein erhebliches biologisches bzw. physiologisches Interesse zu.

Die in den Tabellen 11-15 angegebenen Mittelwertsdifferenzen $\bar{x}_t - \bar{x}_v$ zeigen, daß es sich bei den Veränderungen in den Diffusionsgeschwindigkeiten der Quaddel-Typen in jedem Falle um eine Vergrößerung gegenüber dem Ausgangswert handelt. Die tatsächliche

Größe dieser Veränderungen, ausgedrückt in mm^2, ist jedoch sehr klein, so daß ihr praktisch keine Bedeutung zukommt. Die Tatsache, daß diese Veränderungen in den meisten Fällen statistisch gesichert werten konnten, beruht darauf, daß bei den vorliegenden Versuchen die Rest-Varianz außerordentlich klein war, dieses kann einmal eine Ursache in einer großen Genauigkeit in der Durchführung der Experimente haben, es darf jedoch vermutet werden, daß sich hier auch ein Effekt der Anwendung von Avil bemerkbar macht, durch welche die biologische Variabilität in der Reaktion der Tiere möglicherweise stark herabgesetzt worden ist.

Vergleicht man die Mittelwertsdifferenzen der reinen Farbstoffquaddel mit den zum gleichen Zeitpunkt gehörigen Mittelwertsdifferenzen der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel, so zeigt sich hier bereits, daß die Veränderungen der beiden Quaddel-Typen praktisch vollkommen gleichartig sind. Die statistische Prüfung dieses Sachverhaltes führten wir, wie oben dargelegt, mittels einer mehrfachen Varianz-Analyse durch, deren Ergebnisse sich ebenfalls in den Tabellen 6-10 finden. Für die Frage der Gleichartigkeit des Verhaltens der beiden Quaddel-Typen ist wesentlich nur die Größe der Wechselwirkung "Zeiten-Quaddel" von Bedeutung. Bei keiner Versuchsreihe ist diese Wechselwirkung "Zeiten-Quaddel" statistisch wesentlich größer als der Versuchsfehler (Rest-Varianz); in einigen Fällen ist sie sogar kleiner als der Versuchsfehler. Es darf also behauptet werden, daß sich die beiden Quaddel-Typen vollkommen gleichartig verhalten, d.h. daß sie die gleichen Veränderungen während des Versuchsablaufes erfahren. Die Varianz-Analysen zeigen darüber hinaus, daß diese der reinen Farbstoffquaddel und der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel gemeinsame Veränderung während des Versuchsablaufes statistisch gesichert ist (die Varianz-Komponente zwischen den Zeiten ist bei allen Versuchsreihen statistisch gesichert größer als die Rest-Varianz). Dieses gilt auch für die Versuchsreihe 4, bei der die Einzeluntersuchung der reinen Farbstoffquaddel zunächst keine statistische Sicherung für etwaige Veränderungen während des Versuchsablaufes ergab.

In den Tabellen 11-15 ist in der mit "D" überschriebenen Spalte der statistische Schätzwert für die gemeinsame Veränderung in der Diffusionsgeschwindigkeit der beiden Quaddel-Typen angegeben, wenn man annimmt, daß die beiden Quaddel-Typen gleichartig verhalten. In der Spalte "Sicherung" dieser Tabellen ist angegeben,

mit welcher Irrtumswahrscheinlichkeit behauptet werden kann, daß die Veränderung D statistisch wesentlich von 0 verschieden ist, d.h., daß sie nicht mehr als zufällig angesehen werden kann. Die Berechnung dieser Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mittels des Duncan-Tests vorgenommen. Sie wurde nur angegeben, sofern sie nicht größer als 5% ist, da nur in diesem Falle von einer statistischen Sicherung gesprochen werden kann.

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	65	16,25	65,00	0,1%
Zwischen Zeiten	2	37	18,50	74,00	0,1%
Rest-Varianz	8	2	0,25		
Gesamt-Varianz	14	104	7,43		

n = 2 ; $\chi^2_{emp.}$ = 0,207; p = 90%

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	510	127,50	68,18	0,1%
Zwischen Zeiten	2	29	14,50	7,75	5%
Rest-Varianz	8	15	1,87		
Gesamt-Varianz	14	554	39,57		

n = 2; $\chi^2_{emp.}$ = 0,445; p = 80%

Vergleich der Quaddel-Typen

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	378	94,50	84,37	0,1%
Zwischen Zeiten	2	66	33,00	29,46	0,1%
Zwischen Quaddeln	1	52.082	52.082,00	100,00	0,1%
Tiere - Zeiten	8	9	1,12	1,00	-
Tiere - Quaddeln	4	196	49,00	43,75	0,1%
Zeiten - Quaddeln	2	1	0,50	-	
Rest-Varianz	8	9	1,12		
Gesamt-Varianz	29	52.741	1.818,65		

T a b e l l e 6
(Versuchsreihe 1)

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	732	183,00	112,96	0,1%
Zwischen Zeiten	2	23	11,50	7,10	5%
Rest-Varianz	8	13	1,62		
Gesamt-Varianz	14	768	54,86		

n =2; $\chi^2_{emp.}$ = 0,248; p = 80%

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	2.865	716,25	100,00	0,1%
Zwischen Zeiten	2	42	21,00	14,00	1%
Rest-Varianz	8	12	1,50		
Gesamt-Varianz	14	2.917	208,36		

n = 2; $\chi^2_{emp.}$ = 0,037; p = 98%

Vergleich der Quaddel-Typen

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	2.781	695,25	100,00	0,1%
Zwischen Zeiten	2	63	31,50	36,21	0,1%
Zwischen Quaddeln	1	59.764	59.764,00	100,00	0,1%
Tiere - Zeiten	8	19	2,37	2,72	-
Tiere - Quaddeln	4	813	203,25	100,00	0,1%
Zeiten - Quaddeln	2	2	1,00	1,15	-
Rest-Varianz	8	7	0,87		
Gesamt-Varianz	29	63.449	2.187,89		

T a b e l l e 7
(Versuchsreihe 2)

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	1.056	264,00	100,00	0,1%
Zwischen Zeiten	2	17	8,50	6,20	5%
Rest-Varianz	8	11	1,37		
Gesamt-Varianz	14	1.084	77,43		

n = 2; $\chi^2_{emp.}$ = 0,049; p = 95%

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	880	220,00	100,00	0,1%
Zwischen Zeiten	2	35	17,50	35,00	0,1%
Rest-Varianz	8	4	0,50		
Gesamt-Varianz	14	919	65,64		

n = 2; $\chi^2_{emp.}$ = 0,024; p = 98%

Vergleich der Quaddel-Typen

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	441	110,25	100,00	0,1%
Zwischen Zeiten	2	50	25,00	50,00	0,1%
Zwischen Quaddeln	1	62.472	62.472,00	100,00	0,1%
Tiere - Quaddeln	4	1.494	373,50	100,00	0,1%
Tiere - Zeiten	8	12	1,50	3,00	-
Zeiten - Quaddeln	2	2	1,00	2,00	-
Rest-Varianz	8	4	0,50		
Gesamt-Varianz	29	64.475	2.223,28		

T a b e l l e 8

(Versuchsreihe 3)

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	583	145,75	64,78	0,1%
Zwischen Zeiten	2	9	4,50	2,00	
Rest-Varianz	8	18	2,25		
Gesamt-Varianz	14	610	43,57		

n = 2; $\chi^2_{emp.}$ = 0,474; p = 70%

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	492	123,00	100,00	0,1%
Zwischen Zeiten	2	20	10,00	11,49	1%
Rest-Varianz	8	7	0,87		
Gesamt-Varianz	14	519	37,07		

n = 2; $\chi^2_{emp.}$ = 0,230; p = 80%

Vergleich der Quaddel-Typen

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	4	194	48,50	22,87	0,1%
Zwischen Zeiten	2	27	13,50	6,37	5%
Zwischen Quaddeln	1	57.816	57.816,00	100,00	0,1%
Tiere - Zeiten	8	8	1,00	-	
Tiere - Quaddeln	4	881	220,25	100,00	0,1%
Zeiten - Quaddeln	2	2	1,00	-	
Rest-Varianz	8	17	2,12		
Gesamt-Varianz	29	58.945	2.032,58		

T a b e l l e 9
(Versuchsreihe 4)

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	91	18,20	8,66	1%
Zwischen Zeiten	2	44	22,00	10,47	1%
Rest-Varianz	10	21	2,10		
Gesamt-Varianz	17	156	9,18		

n = 2; $\chi^2_{emp.}$ = 4,610; p = 5%

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	87	17,40	15,81	0,1%
Zwischen Zeiten	2	33	16,50	15,00	0,1%
Rest-Varianz	10	11	1,10		
Gesamt-Varianz	17	131	7,71		

n = 2; $\chi^2_{emp.}$ = 0,014; p = 99%

Vergleich der Quaddel-Typen

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	$F_{emp.}$	p
Zwischen Tieren	5	146	29,20	20,86	0,1%
Zwischen Zeiten	2	77	38,50	27,50	0,1%
Zwischen Quaddeln	1	72.182	72.182,00	100,00	0,1%
Tiere - Zeiten	10	17	1,70	1,21	-
Tiere - Quaddeln	5	32	6,40	4,57	5%
Zeiten - Quaddeln	2	1	0,50	-	
Rest-Varianz	10	14	1,40		
Gesamt-Varianz	35	72.469	2.070,54		

T a b e l l e 10
(Versuchsreihe 5)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	D	Sicherung
F_v	122	5,75			
FH_v	205	57,25			
$F_{60'}$	124	6,75	+ 2	+ 2,2	1%
$FH_{60'}$	207	29,25	+ 2	+ 2,2	1%
$F_{90'}$	126	4,25	+ 4	+ 3,6	1%
$FH_{90'}$	209	44,75	+ 4	+ 3,6	1%

T a b e l l e 11
(Versuchsreihe 1)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	D	Sicherung
F_v	123	69,75			
FH_v	212	276,25			
$F_{80'}$	125	71,00	+ 2	+ 2,3	1%
$FH_{80'}$	215	228,75	+ 3	+ 2,3	1%
$F_{120'}$	126	45,75	+ 3	+ 3,5	1%
$FH_{120'}$	216	213,75	+ 4	+ 3,5	1%

T a b e l l e 12
(Versuchsreihe 2)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	D	Sicherung
F_v	122	99,25			
FH_v	212	78,75			
$F_{30'}$	123	87,75	+ 1	+ 2,1	1%
$FH_{30'}$	215	75,75	+ 3	+ 2,1	1%
$F_{50'}$	124	79,75	+ 2	+ 3,1	1%
$FH_{50'}$	216	66,75	+ 4	+ 3,1	1%

T a b e l l e 13
(Versuchsreihe 3)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	D	Sicherung
F_v	128	68,25			
FH_v	216	51,75			
$F_{20'}$	130	34,75	+ 2	+ 1,5	5%
$FH_{20'}$	217	32,75	+ 1	+ 1,5	5%
$F_{50'}$	130	47,25	+ 2	+ 2,3	5%
$FH_{50'}$	218	40,25	+ 2	+ 2,3	5%

T a b e l l e 14
(Versuchsreihe 4)

	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_v$	D	Sicherung
F_v	120	15,80			
FH_v	209	6,60			
$F_{90'}$	121	3,40	+ 1	+ 1,8	1%
$FH_{90'}$	211	6,60	+ 2	+ 1,8	1%
$F_{150'}$	123	3,00	+ 2	+ 3,6	1%
FH_{150}	213	6,20	+ 4	+ 3,6	1%

T a b e l l e 15
(Versuchsreihe 5)

Diskussion

Die Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die nach Gabe von Phenylbutazon, Prednisolon, Natriumsalicylat, Oestronsulfat und Moorbädern bekannte hyaluronidasehemmende Wirkung nach vorheriger Gabe eines Antihistaminicums (Avil) ausbleibt. Da nach den bereits erwähnten Untersuchungen von K o n t i s [22] auch die hyaluronidasehemmende Wirkung des Adrenalins durch das Avil blockiert wurde und M a t h i e s und Mitarbeiter [1-11] nachgewiesen haben, daß eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark Vorbedingung eines hyaluronidasehemmenden Effektes ist, erscheint es nach den hier vorgelegten Untersuchungsergebnissen möglich, daß eine Histaminfreisetzung im Anschluß an die Katecholaminwirkung eine Bedeutung für die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität besitzt. Nach den Untersuchungen von M a t h i e s , G l ü c k , P o u l a n t z a s und S c h m i d t [17] blockiert Ergotamintartrat als Adrenolyticum sowohl die Hyaluronidasehemmung des Adrenalins und Noradrenalins als auch die des Natriumsalicylates, des Prednisolons, des Oestronsulfates und der Moorbäder. Wenn nach Untersuchungen von K o n t i s [22] Ergotamintartrat auch die hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins blockiert bzw. sogar die Hyaluronidaseaktivität gering steigert, so ist daraus nicht abzuleiten, daß die Histaminfreisetzung nicht im Anschluß an die Katecholaminwirkung erfolgt, da nach Untersuchungen von B i r c h e r und S c h a l c h [27] Ergotamintartrat auch antihistaminergische Eigenschaften besitzt. Die Abhängigkeit des Histamins vom Heparin im Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen ist noch nicht restlos geklärt. Interessant ist, daß durch Avil auch die Hyaluronidasehemmung des Heparins und durch Protaminsulfat der hemmende Effekt des Histamins zwar reduziert, aber nicht aufgehoben wird [22]. Diese Tatsache spricht für eine Wechselwirkung von Histamin und Heparin im Wirkungsablauf der Hyaluronidasehemmung. Wir wissen von R i l e y und W e s t [28], daß die Mastzellen Histamin enthalten, das dort nach W e r l e und A m a n n [29] und S a n y a l und W e s t [30] an die SO_3H-Gruppen des an den Granula enthaltenen Heparin gebunden ist. Damit erscheint eine Abhängigkeit des Histamins vom Heparin auch im Wirkungsablauf der Hyaluronidasehemmung möglich. Es ist somit zu diskutieren, daß Heparin ohne Histamin und umgekehrt Histamin ohne Heparin beim Zustandekommen der in vivo Hyaluronidasehemmung nicht hyaluronidase-

hemmend wirksam werden können, wenn auch im Experiment sowohl Heparin als auch Histamin allein eine hyaluronidasehemmende Wirkung bei parenteraler Applikation entfalten.

Zusammenfassung

Nachdem aus Arbeiten anderer Autoren eine Mitwirkung des Histamins im Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen vermutet wurde und die hyaluronidasehemmende Wirkung des Histamins selbst durch das Antihistaminicum Avil blockiert werden kann, wurde der Einfluß von Avil auf die hyaluronidasehemmende Wirkung verschiedener Substanzen untersucht. Es zeigte sich, daß die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität durch Phenylbutazon, Prednisolon, Natriumsalicylat, Oestronsulfat und Moorbäder nach vorheriger subkutaner Gabe von Avil blockiert wird. Die Stellung des Histamins im Wirkungsablauf hyaluronidasehemmender Substanzen und eine Abhängigkeit vom Heparin wurde diskutiert.

Literaturverzeichnis

1) Mathies, H. und Jankowski, A.: Klin. Wschr. 35, 892 (1957)
2) Mathies, H.: Arzneimittelforsch. 8, 233 (1958)
3) Mathies, H., Biechele, I., Hartmann, M.: Ärztl. Forsch. 14, I/160 (1960)
4) Glück, A.: Diss. München 1959
5) Mathies, H.: Zschr. ges. exp. Med. 131, 118 (1959)
6) Mathies, H.: Med. Mschr. 12, 685 (1958)
7) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 308 (1959)
8) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Zschr. angew. Bäder-Klimahk. 5, 503 (1958)
9) Mathies, H.: VI. Int. Kongr. Univ. Moorforsch. Juni 1959 Brüssel u. Spa
10) Mathies, H.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 64, 617 (1958)
11) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 205 (1959)
12) Domenjoz, R.: Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 225, 14 (1955)
13) Jung, M.: Diss. München in Vorbereitung
14) Sayers, G. u. Sayers, M.: Endocrinology 40, 256 (1947)
15) Mathies, H.: Arch. int. pharmacodyn. CXXIII, 334 (1960)
16) Scheufele, R.: Diss. München 1958
17) Mathies, H., Glück, A., Poulantzas, J. u. Schmidt, D.: Med. exp. 1, 64 (1959)
18) Schmidt, D.: Diss. München in Vorbereitung
19) Schlierf, G.: Diss. München 1959
20) Maxein, H.: Diss. München 1959
21) Höland, K.: Diss. München in Vorbereitung
22) Kontis, N.: Diss. München in Vorbereitung
23) Pantlitschko, M. u. Kaiser, E.: Biochem. Zschr. 322, 137 (1951)
24) Mathies, H. u. Mitarbeiter: in Vorbereitung
25) Hartmann, M.: Diss. München 1959
26) Madinaveitia, J.: Biochemic. 32, 1806 (1938)
27) Schalch, W.R. u. Bircher, R.: Helv. Physiol. Acta 6, 813 (1948)
28) Riley, J.F. und West, G.B.: Fed. Proc. 11, 350 (1952)
29) Werle, E. u. Amann, R.: Naturwissenschaften 42, 583 (1955)
30) Sanyal, R.K. u. West, G.B.: Nature (London) 1293 (1956)

Herrn Prof. Dr. W. Seitz danke ich für die Überlassung des Themas. Herrn Dr. H. Mathies für die Anregungen zu dieser Arbeit und die Unterstützung bei ihrer Durchführung, sowie Herrn Dipl.-Math. K. Liebrich für die statistische Auswertung der Versuchsergebnisse.

Ich, Gertraud Ahlheim, wurde am 19. Juni 1934 als Tochter des Fabrikanten Hermann Ahlheim und seiner Ehefrau Loni geborene Müller in Neckarbischofsheim, Kreis Sinsheim, geboren. Nach vierjähriger Volksschule besuchte ich das Mädchenrealgymnasium Elisabeth von Thadden in Heidelberg-Wieblingen und legte dort im Frühjahr 1954 die Reifeprüfung ab. Im Herbst 1955 begann ich nach 3 Semestern Philologie das Medizinstudium in Frankfurt/Main. 1958, im Februar, bestand ich in Heidelberg die ärztliche Vorprüfung. Die folgenden klinischen Semester verbrachte ich in München und Heidelberg und werde mich nach dem 11. Semester der ärztlichen Prüfung unterziehen.